

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

21 N° de publication : 2 719 043
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national : 94 05019

51 Int Cl^e : C 07 C 63/64, 323/62, 317/44, 229/60, 49/84, 47/575, C 07 D 333/40, A 61 K 31/19, 31/11, 31/12, 31/38

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 28.04.94.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la demande : 27.10.95 Bulletin 95/43.

56 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA (CIRD GALDERMA) — FR.

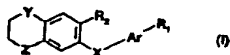
72 Inventeur(s) : Bernardon Jean-Michel.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire : L'Oréal M. Andral - D.P.I.

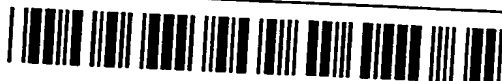
54 Nouveaux composés bicycliques-aromatiques, compositions pharmaceutiques et cosmétiques les contenant et utilisations.

57 L'invention concerne de nouveaux composés bicycliques-aromatiques qui présentent comme formule générale (I):



ainsi que l'utilisation de ces derniers dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire (affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques notamment), ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

FR 2 719 043 - A1



NOUVEAUX COMPOSES BICYCLIQUES-AROMATIQUES, COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES ET COSMETIQUES LES CONTENANT ET
UTILISATIONS

5

La présente invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés bicycliques-aromatiques. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

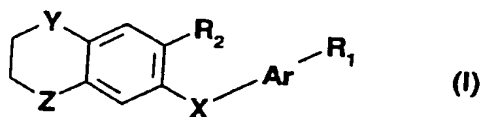
Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire, et trouvent des applications plus particulièrement dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation, des affections dermatologiques (ou autres) à composante inflammatoire et/ou immunoallergique, et des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes. Ces composés peuvent en outre être utilisés dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique, et traiter les troubles de la cicatrisation. Ils trouvent par ailleurs une application dans le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies.

D'une manière générale, ils peuvent enfin trouver une application dans le traitement de toute maladie qui est associée à une modification de l'expression des récepteurs appartenant à la superfamille des récepteurs des hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes.

On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des compositions cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire.

Les composés selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :

35



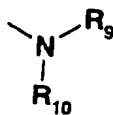
dans laquelle :

* R₁ représente un atome d'hydrogène, un radical -CH₃, un radical -CH₂-O-R₃, un radical -CH₂-O-CO-R₄, un radical -O-R₅, un radical -O-(CH₂)_m-(CO)_n-R₆, un radical -CO-R₇, un radical -CO-O-R₈, ou encore un radical -S(O)_p-R₉, les valeurs m, n et p ainsi que les différents radicaux R₃ à R₉ ayant la signification donnée ci-après,

45

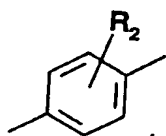
* R₂ représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur, un radical -NO₂, un radical -O-COR₄, un radical -OR_g ou bien encore un radical

2

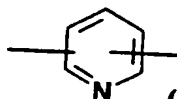


les radicaux R_4 , R_9 , et R_{10} ayant la signification donnée ci-après,

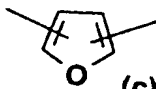
5 * Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a)-(e) suivantes :



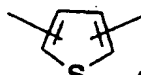
(a)



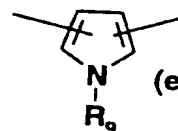
(b)



(c)



(d)



(e)

dans lesquelles R_2 a la signification ci-dessus, et R_9 celle donnée ci-après,

10 * X représente $-O-$, $-S(O)_t-$ ou un radical $-NR_9-$, la valeur t et le radical R_9 ayant la signification donnée ci-après,

15 * Y et Z représentent $-O-$, $-S(O)_t-$ ou encore un radical $-CR_{11}R_{12}$, la valeur t et les radicaux R_{11} et R_{12} ayant la signification donnée ci-après,

étant entendu que dans tout ce qui précède :

20 - m est un nombre entier égal à 1, 2 ou 3, n est un nombre entier égal à 0 ou 1, p est un nombre entier égal à 0, 1, 2 ou 3 et t est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2,

- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

25 - R_4 représente un radical alkyle inférieur,

- R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

30 - R_6 représente un radical alkyle inférieur ou un hétérocycle,

- R_7 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical :



35 dans lequel R' et R^* représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryl

éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de peptide ou de sucre ou encore, pris ensemble, forment un hétérocycle,

5 - R₈ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényle, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide,

10 - R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

- R₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

- R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

15 - R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

- Y et Z ne peuvent représenter en même temps un atome d'oxygène ou un radical -S(O)_t.

20 L'invention vise également les sels des composés de formule (I) ci-dessus dans les cas où le radical R₁ représente une fonction acide carboxylique ou une fonction acide sulfonique ou porte une fonction amine, ou encore lorsque le radical R₂ représente une fonction amine, ainsi que les analogues chiraux desdits composés. Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, il s'agit de préférence de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

25 Selon la présente invention, on entend par radical alkyle inférieur un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertiobutyle et hexyle.

30 Par radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on entend notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyl.

35 Par radical monohydroxyalkyle, on entend un radical ayant de préférence 2 ou 3 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

40 Par radical polyhydroxyalkyle, on entend un radical contenant de préférence de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

45 Par radical aryle, on entend de préférence un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

50 Par radical aralkyle, on entend de préférence le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

Par radical alkényle, on entend un radical contenant de préférence de 1 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, tel que plus particulièrement le radical allyle.

5 Par reste de sucre, on entend un reste dérivant notamment de glucose, de galactose ou de mannose, ou bien encore de l'acide glucuronique.

Par reste d'acide aminé, on entend notamment un reste dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique, et par reste de peptide on entend plus particulièrement un reste de dipeptide ou de tripeptide résultant de la combinaison d'acides aminés.

10 Par hétérocycle enfin, on entend de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou mono ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.

15 Lorsque le radical R₂ représente un atome d'halogène, celui-ci est de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome.

20 Parmi les composés de formule (I) ci-dessus rentrant dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer les suivants :

- Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthyloxy)benzoïque

- Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylthio)benzoïque

25 - Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylsulfinyl)benzoïque

30 - Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylsulfonyl)benzoïque

- Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylamino)benzoïque

35 - Acide 5-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylthio)-2-thiophene carboxylique

- Acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyloxy)benzoïque

40 - Acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthylthio)benzoïque

- Acide 4-(3-éthyl-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyloxy)benzoïque

45 - Acide 4-(3-isopropyl-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyloxy)benzoïque

- 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthyloxy)acétophenone

- 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthyloxy)benzaldéhyde

Selon la présente invention, les composés de formule (I) plus particulièrement préférés sont ceux pour lesquels l'une au moins, et de préférence toutes, les conditions ci-dessous sont respectées :

- R₁ est un radical -CO-R₇

- R₂ est un radical alkyl inférieur ou un radical -OR₉

- Ar représente un radical de formule (a)

- et X représente -O-, -S- ou -NR₉-.

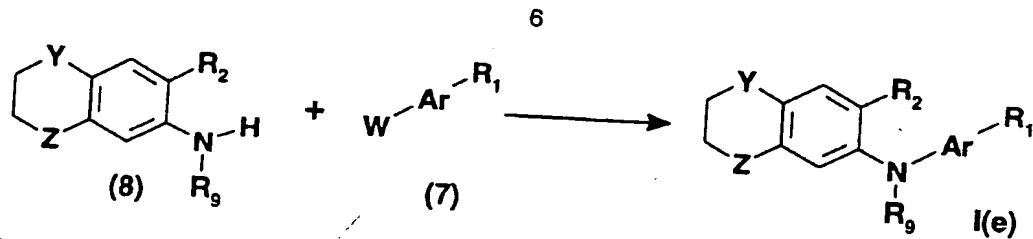
La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formule (I), en particulier selon les schémas réactionnels donnés à la figure 1.

Ainsi, les composés de formule I (a) peuvent être obtenus (figure 1) à partir du sel de sodium du dérivé phénolique (3) par couplage avec un dérivé halogéné (7), de préférence un dérivé bromé ou iodé, en présence d'un complexe de bromure de cuivre et de diméthyl sulfure dans un solvant tel que la pyridine. Les dérivés phénoliques (3) peuvent, quant à eux, être obtenus par une réaction de type Friedel et Crafts à partir d'un phénol (2) et d'un dérivé dihalogéné (1) en présence d'un acide de Lewis par exemple le chlorure d'aluminium.

Les composés de formule I (b) peuvent être obtenus (figure 1) à partir du sel de sodium du dérivé thiol (6) par couplage avec un dérivé halogéné (7), de préférence un dérivé bromé ou iodé, en présence d'un catalyseur tel que certains complexes de métaux de transition dans un solvant alcoolique tel que l'alcool éthylique ou butylique. Comme catalyseurs convenables, on peut en particulier mentionner ceux dérivés du nickel ou du palladium par exemple les complexes de Ni II avec diverses phosphines et le tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0). Les dérivés thiols (6) peuvent être obtenus à partir des dérivés phénoliques (3) via les dérivés dialkylthiocarbamates (4) et (5) selon les conditions générales décrites par M. Newman et H. Karnes dans J. Org. Chem 1966 31 3980-4.

Les dérivés de formule I (c) et I (d) peuvent être obtenus par oxydation du dérivé I (b), par exemple en employant l'acide méta chloroperbenzoïque.

Lorsque, dans la formule générale (I), X représente un radical -NR₉, les composés peuvent alors être préparés suivant une réaction de type Ullman par déplacement nucléophile direct d'un dérivé halogéné (7), de préférence iodé, par un dérivé aniline (8), en présence d'une base tel le carbonate de potassium ou la N-méthylmorpholine et de cuivre :



Dans les formules et réactions ci-dessus, R_1 , R_2 ont les mêmes significations que celles données ci-avant pour la formule générale (I) ou en sont des dérivés convenablement protégés pour être compatibles avec les conditions de couplage. En particulier lorsqu'ils représentent le radical hydroxy, celui-ci est protégé de préférence sous forme de tert-butyldiméthylsilyloxy ou de méthoxyéthoxyméthoxy. La déprotection est alors effectuée soit en présence de fluorure de tétrabutylammonium ou d'iodure de triméthylsilane soit en milieu acide (par exemple acide chlorhydrique).

La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus.

- 15 Ces composés présentent une activité vis à vis de l'expression de certains marqueurs de différenciation dans les kératinocytes humains in vitro (Anal. Biochem., 192, pp 232-236, 1991) et/ou présentent une bonne activité comédolytique dans le test Souris-Rhino (Skin Pharmacology, 4, pp 65-73, 1991).
- 20 Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants :
- 1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnéés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnéés nodulokystiques, conglobata, les acnéés séniles, les acnéés secondaires telles que l'acnée solaire, médicamenteuse ou professionnelle,
 - 2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),
 - 3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la 35 kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne 40 présentant pas de trouble de la kératinisation,
 - 4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les 45 papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires,

- 5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène,
- 6) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les
5 cornéopathies,
- 7) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou
10 actinique,
- 8) pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre
15 forme d'atrophie cutanée,
- 9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou
pour réparer les vergetures,
- 10) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que
20 l'hyperséborrhée de l'acnée ou la séborrhée simple,
- 11) dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou
précancéreux,
- 25 12) dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite,
- 13) dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou
général,
- 30 14) dans la prévention ou le traitement de l'alopecie,
- 15) dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à
composante immunologique,
- 35 16) dans le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que
l'artériosclérose,
- Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon
l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec
40 d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs
dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy
ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux
ioniques. Par vitamines D ou leurs dérivés, on entend par exemple les dérivés de
la vitamine D₂ ou D₃ et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D₃. Par anti-
45 radicaux libres, on entend par exemple l' α -tocophérol, la Super Oxyde Dismutate,
l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux. Par α -hydroxy ou α -céto acides ou
leurs dérivés, on entend par exemple les acides lactique, malique, citrique,
glycolique, mandélique, tartrique, glycérique ou ascorbique ou leurs sels, amides
ou esters. Enfin, par bloqueurs de canaux ioniques, on entend par exemple le
50 Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

La présente invention a également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, l'un de ses analogues chiraux ou un de ses sels.

5 La présente invention a donc ainsi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, et qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable et compatible avec le mode d'administration retenu pour cette dernière, au moins un composé de formule (I),
10 l'un de ses analogues chiraux ou un de ses sels.

L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

15 Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou
20 de suspensions pour perfusion ou pour injection.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/Kg en poids corporel, et ceci à raison
25 de 1 à 3 prises.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention sont plus particulièrement destinées au traitement de la peau et des muqueuses et peuvent alors se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de
30 laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Ces compositions par voie topique peuvent par ailleurs se présenter soit sous
35 forme anhydre, soit sous une forme aqueuse, selon l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

Ces compositions à usage topique ou oculaire contiennent au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, ou l'un de ses isomères optiques ou
40 géométriques ou encore l'un de ses sels, à une concentration de préférence comprise entre 0,001% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent également une application
45 dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter
50 contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent par ailleurs être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques, tous ces différents produits étant tels que définis ci-avant.

La présente invention vise donc également une composition cosmétique qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable et convenant à une application topique, au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus ou l'un de ses analogues chiraux ou l'un de ses sels, cette composition cosmétique pouvant notamment se présenter sous la forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampooing.

La concentration en composé de formule (I) dans les compositions cosmétiques selon l'invention est avantageusement comprise entre 0,001% et 3% en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs, et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émoullissants; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou bien encore l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents antifongiques tels que le kétokonazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïn (5,4-diphénylimidazolidine 2,4-dione); des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment, le β -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'antraline et ses dérivés; et enfin les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-trynoïque, leurs esters et amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants, tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples d'obtention de composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés.

EXEMPLE 1Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthyloxy)benzoïque

5 (a) Méthyl 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthyloxy)benzoate

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 5,3 g (15 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthol et 70 ml de pyridine, et ajoute par petites quantités 430 mg (15 mmoles) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile). On agite pendant trente minutes, on ajoute successivement 3,9 g (15 mmoles) de méthyl 4-iodobenzoate et 4,6 g (22,5 mmoles) d'un complexe de bromure de cuivre et de diméthyl sulfure, et on chauffe à reflux pendant seize heures. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par l'eau et l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane et de l'hexane (50-50). Après évaporation des solvants, on recueille 3,4 g (67%) de l'ester méthylique attendu.

20 (b) Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthyloxy)benzoïque

Dans un ballon, on introduit 3,4 g (10 mmoles) de l'ester obtenu au point (a) précédent, 40 ml de THF et 40 ml d'une solution de soude méthanolique (2N), et on agite l'ensemble à température ambiante pendant huit heures. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par l'eau, acidifie à pH 1, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'éther éthylique (97-3). On recueille, après évaporation des solvants, 2,3 g (71%) de l'acide attendu de point de fusion 234-5°C.

EXEMPLE 2Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylthio)benzoïque

35 (a) éthyl 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylthio)benzoate

Dans un ballon, on introduit 30 ml d'alcool éthylique, puis on ajoute par petites quantités 500 mg (23 mmoles) de sodium et on agite l'ensemble pendant trente minutes. On ajoute ensuite successivement 2 g (9,1 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylthiol, 2,4 g (9,1 mmoles) de méthyl 4-iodobenzoate et 100 mg (0,09 mmole) de tétrakis(triphénylphosphine)-palladium (0), puis on chauffe le tout à reflux pendant quatre heures. On évapore le milieu réactionnel, reprend par l'eau et l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 2,1 g (63%) d'ester éthylique.

50 (b) acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylthio)benzoïque

De manière analogue à l'exemple 1(b) ci-dessus, à partir de 1,9 g (5,2 mmoles) de l'ester éthylique obtenu au point (a) précédent, on obtient 1,6 g (90%) de l'acide attendu d point de fusion 187-8°C.

5

EXEMPLE 3Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylsulfinyl)benzoïque

10 (a) éthyl 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylsulfinyl)-benzoate

Dans un ballon, on introduit 1,1 g (3,1 mmoles) d' éthyl 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylthio)benzoate et 30 ml de dichlorométhane, et on ajoute ensuite 970 mg (3,1mmoles) d'acide méta-chloroperbenzoïque. On agite l'ensemble à température ambiante pendant deux heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec du dichlorométhane, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, et évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 1 g (84%) de l'ester attendu.

20

(b) acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylsulfinyl)-benzoïque

De manière analogue à l'exemple 1(b) ci-dessus, à partir de 960 mg (2,5 mmoles) de l'ester éthylique obtenu au point (a) précédent, on obtient 890 mg (99%) de l'acide attendu de point de fusion 214-6°C.

25

EXEMPLE 4

30 Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylsulfonyl)benzoïque

(a) éthyl 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylsulfonyl)-benzoate

35 Dans un ballon, on introduit 1,05 g (2,8 mmoles) d' éthyl 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylthio)benzoate et 30 ml de dichlorométhane, et on ajoute ensuite 2,45 g (7,12 mmoles) d'acide méta-chloroperbenzoïque. On agite l'ensemble à température ambiante pendant deux heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec du dichlorométhane, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, et évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 1,09 g (95%) de l'ester attendu.

40

(b) acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylsulfonyl)-benzoïque

45

De manière analogue à l'exemple 1(b) ci-dessus, à partir de 1,09 g (2,7 mmoles) de l'ester éthylique obtenu au point (a) précédent, on obtient 1 g (99%) de l'acide attendu de point de fusion 218-20°C..

50

EXEMPLE 5Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylamino)benzoïque

5 Dans un ballon, on introduit successivement 1,02 g (5 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylamine, 1,24 g (5 mmoles) d'acide 4-iodobenzoïque, 820 µl (7,5 mmoles) de N-méthylmorpholine, 360 mg (2,5 mmoles) de Cu₂O et 15 ml de dioxane. On chauffe l'ensemble à reflux pendant 24 heures, verse le milieu réactionnel dans 15 ml d'acide chlorhydrique 5N, filtre le précipité, et lave ce dernier à l'eau. Le solide est trituré dans l'alcool éthylique, filtré, séché. On recueille alors 200 mg (12%) de l'acide attendu de point de fusion 262-4°C.

EXEMPLE 6Acide 5-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylthio)-2-thiophene carboxylique

20 Dans un ballon, on introduit 40 ml d'alcool n-butylique, puis on ajoute par petites quantités 300 mg (13 mmoles) de sodium, et on agite l'ensemble pendant trente minutes. On ajoute ensuite successivement 1,1 g (5 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylthiol, 1,1 g (5 mmoles) de méthyl 5-bromo-2-thiophenecarboxylate et 230 mg (0,2 mmole) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0), puis on chauffe le tout à reflux pendant 25 quatre heures. On évapore le milieu réactionnel, reprend par l'eau et l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur 30 colonne de silice élué avec de l'acétate d'éthyle et de l'hexane (60-40). Après évaporation des solvants, on recueille 180 mg (10%) d'acide 5-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylthio)-2-thiophenecarboxylique de point de fusion 141-2°C.

EXEMPLE 7Acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyloxy)benzoïque

40 (a) 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthol

Dans un tricol, on introduit 50,8 g (0,27 mole) de 2,5-dichloro-2,5-diméthylhexane, 30 g (0,27 mole) de 2-méthylphénol et 500 ml de dichlorométhane. A 0°C, on ajoute par petites quantités 14,8 g (0,11 mole) de chlorure d'aluminium et on agite le tout à température ambiante pendant douze heures. On verse le milieu 45 réactionnel dans l'eau glacée, extrait avec le dichlorométhane, décante la phase organique, lave à l'eau bicarbonatée, sèche sur sulfate de magnésium, et évapore. Le résidu obtenu est trituré dans l'hexane, filtré, et on recueille alors, après séchage, 54,4 g (90%) de phénol attendu de point de fusion 125-6°C.

50 (b) méthyl 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyloxy)benzoate

De manière analogue à l'exemple 1(a) ci-dessus, par réaction de 1,1 g (5 mmoles) de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthol avec 0,89 g (4,1 mmoles) de méthyl 4-bromobenzoate, on obtient 670 mg (46%) d'ester méthylique attendu de point de fusion 133-5°C.

5

(c) acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthoxy)benzoïque

De manière analogue à l'exemple 1(b) ci-dessus, à partir de 670 mg (1,9 mmoles) de l'ester méthylique obtenu au point (b) précédent, on obtient 620 mg (96%) d'acide attendu de point de fusion 208-10°C.

10

EXEMPLE 8

15

Acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthylthio)benzoïque

(a) O-3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyldimethylthiocarbamate

Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 4,1 g (0,138 mole) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile) et 200 ml de DMF. On refroidit à 0°C et on ajoute goutte à goutte une solution de 25,2 g (0,115 mole) de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthol dans 100 ml de DMF et on agite le tout jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite une solution de 18,55 g (0,15 mole) de chlorure de dimethylthiocarbamoyle dans 200 ml de DMF et on agite à nouveau l'ensemble pendant huit heures à température ambiante. On verse alors le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, et enfin évapore. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (30-70). Après évaporation des solvants, on recueille 20 g (68%) du produit attendu de point de fusion 110-1°C.

20

25

30

(b) S-3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyldimethylthiocarbamate

Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 20,1 g (65,8 mmoles) du produit obtenu au point (a) précédent et on chauffe à 240°C pendant six heures. On extrait le milieu réactionnel avec du dichlorométhane, lave à l'eau, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, et évapore. On recueille 18,1 g (90%) du produit attendu de point de fusion 138-9°C.

40

(c) 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthylthiol

Dans un ballon, on introduit 23 g (75 mmoles) du produit obtenu au point (b) précédent et 300 ml d'alcool méthylique. On ajoute 30 g (75 mmoles) d'hydroxyde de sodium et on chauffe l'ensemble à reflux pendant trois heures. On évapore le milieu réactionnel, reprend par l'eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, et enfin on filtre. Le solide obtenu est lavé à l'eau, séché, et on recueille alors 18 g (99%) de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthylthiol de point de fusion 97-8°C.

45

50

(d) éthyl 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthylthio)benzoïque

De manière analogue à l'exemple 2 (a) ci-dessus, par réaction de 2 g (8,5 mmoles) de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthylthiol avec 2,24 g (8,5 mmoles) de méthyl 4-iodobenzoate, on obtient, après recristallisation dans l'alcool éthylique, 2 g (63%) d'ester éthylique de point de fusion 109-10°C.

5

(e) Acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthylthio)benzoïque
De manière analogue à l'exemple 1 (b) ci-dessus, à partir de 2 g (5,2 mmoles) de l'ester éthylique obtenu au point (d) précédent, on obtient 1,58 g (85%) de l'acide attendu de point de fusion 253-4°C.

10

EXEMPLE 9

15 Acide 4-(3-éthyl-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyloxy) benzoïque

(a) 3-éthyl-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthol
De manière analogue à l'exemple 7 (a) ci-dessus, par réaction de 15 g (0,123 mole) de 2-éthylphenol avec 22,5 g (0,123 mole) de 2,5-dichloro-2,5-diméthylhexane, on obtient, après chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane, 25,4 g (89%) du phenol attendu de point de fusion 88-9°C.

20

25 (b) méthyl 4-(3-éthyl-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyloxy) benzoate

De manière analogue à l'exemple 1(a) ci-dessus, par réaction de 2 g (8,6 mmoles) de 3-éthyl-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthol avec 1,52 g (7 mmoles) de méthyl 4-bromobenzoate, on obtient 1,5 g (56%) d'ester méthylique attendu sous forme d'une huile jaune.

30

(c) acide 4-(3-éthyl-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyloxy) benzoïque

De manière analogue à l'exemple 1(b) ci-dessus, à partir de 1,5 g (4 mmoles) de l'ester méthylique obtenu au point (b) précédent, on obtient 1,24 g (86%) d'acide attendu de point de fusion 195-6°C.

35

EXEMPLE 10

40 Acide 4-(3-isopropyl-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyloxy) benzoïque

(a) 3-isopropyl-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthol
De manière analogue à l'exemple 7 (a) ci-dessus, par réaction de 30 g (0,22 mole) de 2-isopropylphenol avec 40,3 g (0,22 mole) de 2,5-dichloro-2,5-diméthylhexane, et après chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (40-60), on obtient 48,9 g (90%) du phenol attendu de point de fusion 79-80°C.

45

(b) méthyl 4-(3-isopropyl-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyloxy) benzoate

5 De manière analogue à l'exemple 1(a) ci-dessus, par réaction de 2 g (8,1 mmoles) de 3-isopropyl-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthol avec 1,45 g (6,7 mmoles) de méthyl 4-bromobenzoate, on obtient 840 mg (33%) d'ester méthylique attendu de point de fusion 115-6°C.

10 (c) acide 4-(3-isopropyl-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyloxy) benzoïque

De manière analogue à l'exemple 1(b) ci-dessus, à partir de 800 mg (2,1 mmoles) de l'ester méthylique obtenu au point (b) précédent, on obtient 690 mg (90%) d'acide attendu de point de fusion 205-6°C.

EXEMPLE 11

20 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthyloxy)acétophenone

De manière analogue à l'exemple 1(a) ci-dessus, par réaction de 6,6 g (32 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthol avec 5,4 g (27 mmoles) de 4-bromoacétophenone, on obtient 6,3 g (72%) de la cétone attendue sous forme d'une huile légèrement jaune.

EXEMPLE 12

30 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthyloxy)benzaldéhyde

De manière analogue à l'exemple 1(a) ci-dessus, par réaction de 5,3 g (15 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthol avec 3,1 g (16,5 mmoles) de 4-bromobenzaldéhyde, on obtient, après purification par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (50-50), 2,4 g de l'aldéhyde attendu de point de fusion 75-6°C.

EXEMPLE 13

40 Dans cet exemple, on a illustré diverses formulations concrètes à base des composés selon l'invention.

A- VOIE ORALE

45

(a) Comprimé de 0,2 g

	- Composé préparé à l'exemple 7		
	- Amidon		0,001 g
	- Phosphate bicalcique		0,114 g
	- Silice		0,020 g
5	- Lactose		0,020 g
	- Talc		0,030 g
	- Stéarate de magnésium		0,010 g
			0,005 g

10 (b) Suspension buvable en ampoules de 10 ml

	- Composé de l'exemple 8		0,05 g
	- Glycérine		1,000 g
	- Sorbitol à 70%		1,000g
15	- Saccharinate de sodium		0,010 g
	- Parahydroxybenzoate de méthyle		0,080 g
	- Arôme qs		
	- Eau purifiée qsp		10 ml

20

B- VOIE TOPIQUE

(a) Onguent

25	- Composé de l'exemple 8		0,020 g
	- Myristate d'isopropyle		81,700 g
	- Huile de vaseline fluide		9,100 g
	- Silice ("Aérosil 200" vendue par DEGUSSA)		9,180 g

30

(b) Onguent

	- Composé de l'exemple 9		0,300 g
35	- Vaseline blanche codex qsp		100 g

(c) Crème Eau-dans-Huile non ionique

	- Composé de l'exemple 7		0,100 g
40	- Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles ("Eucerine anhydre" vendu par BDF)		39,900 g
	- Parahydroxybenzoate de méthyle		0,075 g
	- Parahydroxybenzoate de propyle		0,075 g
45	- Eau déminéralisée stérile qsp		100 g

(d) Lotion

	- Composé de l'exemple 8		0,100 g
50	- Polyéthylène glycol (PEG 400)		69,900 g
	- Ethanol à 95%		30,000 g

(e) Onguent hydrophobe

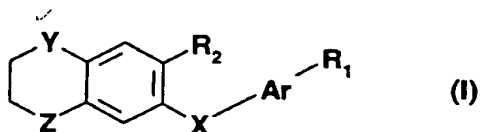
	- Composé de l'exemple 7	0,300 g
	- Mirystate d'isopropyle	36,400 g
5	- Huile de silicone ("Rhodorsil 47 V 300" vendu par RHONE-POULENC)	36,400 g
	- Cire d'abeille	13,600 g
	- Huile de silicone ("Abil 300.000 cst" vendu par GOLDSCHMIDT) qsp	100g
10		

(f) Crème Huile-dans-Eau non ionique

	- Composé de l'exemple 7	0,500 g
15	- Alcool cétylique	4,000 g
	- Monostéarate de glycérole	2,500 g
	- Stéarate de PEG 50	2,500 g
	- Beurre de karité	9,200 g
	- Propylène glycol	2,000 g
20	- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
	- Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
	- Eau déminéralisée stérile qsp	100 g
25		

REVENDEICATIONS

- 5 1- Composés bicycliques-aromatiques, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :



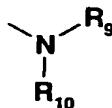
dans laquelle :

10

* R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical $-CH_3$, un radical $-CH_2-O-R_3$, un radical $-CH_2-O-CO-R_4$, un radical $-O-R_5$, un radical $-O-(CH_2)_m-(CO)_n-R_6$, un radical $-CO-R_7$, un radical $-CO-O-R_8$, ou encore un radical $-S(O)_p-R_9$, les valeurs m , n et p ainsi que les différents radicaux R_3 à R_9 ayant la signification donnée ci-après,

15

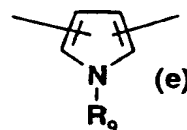
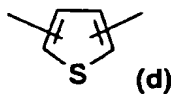
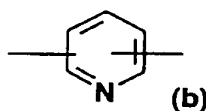
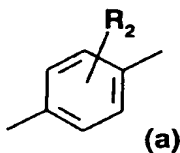
* R_2 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur, un radical $-NO_2$, un radical $-O-COR_4$, un radical $-OR_9$ ou bien encore un radical



20

les radicaux R_4 , R_9 , et R_{10} ayant la signification donnée ci-après,

* Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a)-(e) suivantes :



25

dans lesquelles R_2 a la signification ci-dessus, et R_9 celle donnée ci-après,

* X représente $-O-$, $-S(O)_t-$ ou un radical $-NR_9-$, la valeur t et le radical R_9 ayant la signification donnée ci-après,

30

* Y et Z représentent $-O-$, $-S(O)_t-$ ou encore un radical $-CR_{11}R_{12}$, la valeur t et les radicaux R_{11} et R_{12} ayant la signification donnée ci-après,

35 étant entendu que dans tout ce qui précède :

- m est un nombre entier égal à 1, 2 ou 3, n est un nombre entier égal à 0 ou 1, p est un nombre entier égal à 0, 1, 2 ou 3 et t est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2,

5 - R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

- R₄ représente un radical alkyle inférieur,

10 - R₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

- R₆ représente un radical alkyle inférieur ou un hétérocycle,

- R₇ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical :



15

dans lequel R' et R'' représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de peptide ou de sucre ou encore, pris ensemble, forment un hétérocycle,

20

- R₈ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényle, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide,

25

- R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

- R₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

30 - R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

- R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

35 - Y et Z ne peuvent représenter en même temps un atome d'oxygène ou un radical -S(O)_t.

ainsi que les sels et les analogues chiraux desdits composés de formule (I).

40

2- Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

45

3- Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que les radicaux alkyles inférieurs sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertio-butyle et hexyle.

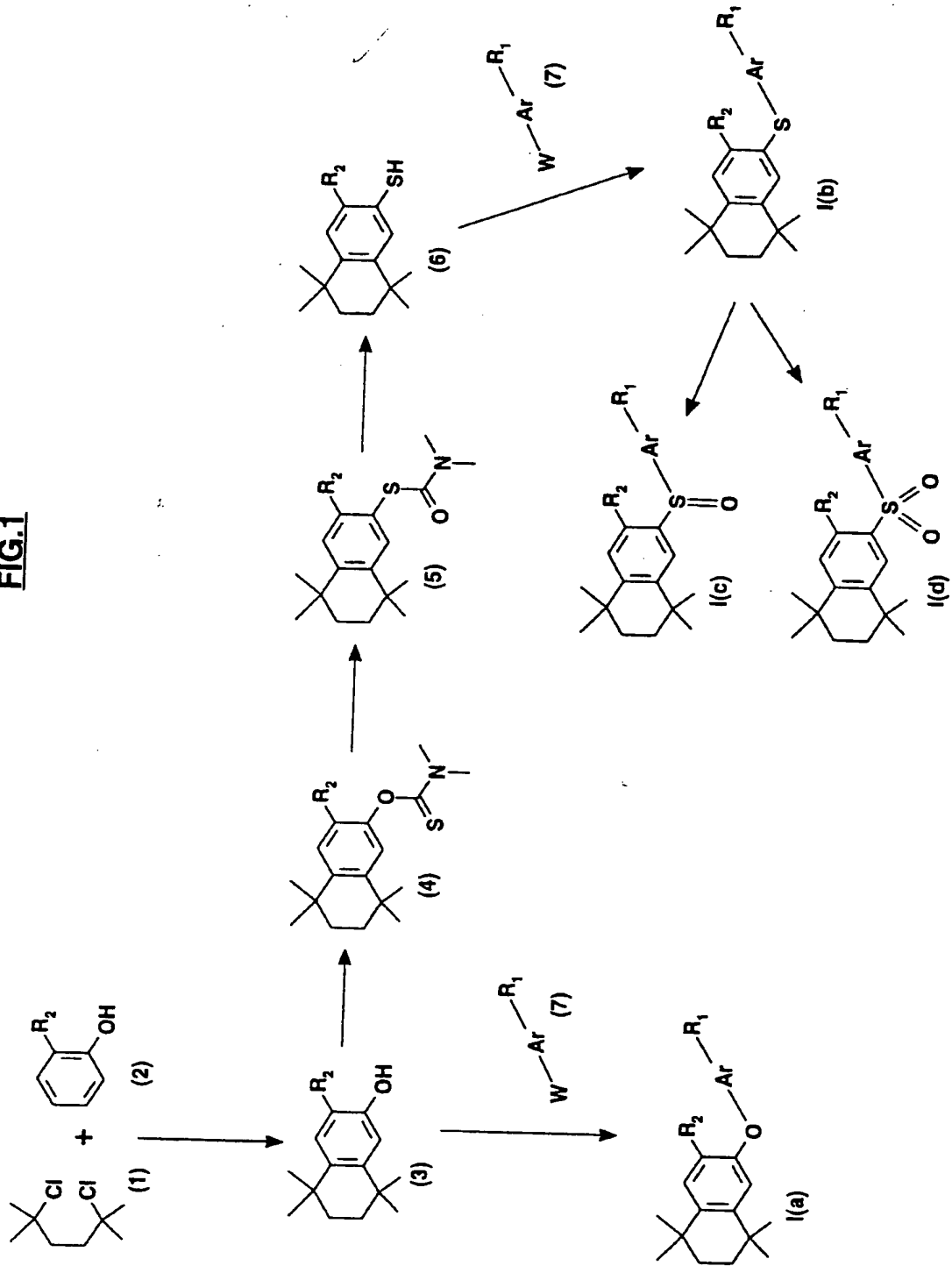
- 4- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 20 atomes de carbone sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et
- 5 octadécyle.
- 5- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux monohydroxyalkyles sont choisis dans le
- 10 groupe constitué par les radicaux 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.
- 6- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux polyhydroxyalkyles sont choisis dans le
- 15 groupe constitué par les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.
- 7- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical aryle est un radical phényle éventuellement
- 20 substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.
- 8- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux aralkyles sont choisis dans le groupe
- 25 constitué par les radicaux benzyle ou phénéthyle éventuellement substitués par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.
- 9- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux alkényles sont choisis dans le groupe
- 30 constitué par les radicaux contenant de 1 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, en particulier le radical allyle.
- 10- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes de sucre sont choisis dans le groupe constitué
- 35 par les restes de glucose, de galactose, de mannose ou d'acide glucuronique.
- 11- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes d'acide aminé sont choisis dans le groupe
- 40 constitué par les restes dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique.
- 12- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes de peptides sont choisis dans le groupe
- 45 constitué par les restes de dipeptides ou de tripeptides.
- 50

- 5 13- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux hétérocycliques sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitués en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou mono ou polyhydroxyalkyle.
- 10 14- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les atomes d'halogène sont choisis dans le groupe constitué par le fluor, le chlore et le brome.
- 15 15- Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont pris, seuls ou en mélanges, dans le groupe constitué par :
- Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthyloxy)benzoïque
 - 15 - Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylthio)benzoïque
 - Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2 naphthylsulfinyl) benzoïque
 - 20 - Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylsulfonyl) benzoïque
 - Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylamino)benzoïque
 - 25 - Acide 5-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthylthio)-2-thiophene carboxylique
 - Acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyloxy) benzoïque
 - 30 - Acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthylthio) benzoïque
 - 35 - Acide 4-(3-éthyl-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyloxy) benzoïque
 - Acide 4-(3-isopropyl-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyloxy) benzoïque
 - 40 - 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthyloxy)acétophenone
 - 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthyloxy)benzaldéhyde
- 45 16- Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils présentent l'une au moins, et de préférence toutes, les caractéristiques suivantes : R₁ est un radical -CO-R₇ ; R₂ est un radical alkyl inférieur ou un radical -OR₉ ; Ar représente un radical de formule (a) ; et X représente -O-, -S- ou -NR₉-.

- 17- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation comme médicament.
- 5 18- Composés selon la revendication 17 pour une utilisation comme médicament destiné au traitement des affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques.
- 10 19- Utilisation de l'un au moins des composés définis aux revendications 1 à 16 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques.
- 15 20- Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 16.
- 20 21- Composition selon la revendication 20, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 16 est comprise entre 0,001 % et 5 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.
- 25 22- Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 16.
- 30 23- Composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 16 est comprise entre 0,001 % et 3 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.
- 35 24- Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des revendications 22 ou 23 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.

1/1

FIG. 1



REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2719043

N° d'enregistrement
national

FA 503683
FR 9405019

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP-A-0 386 452 (BASF) * revendication 1 * -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES 6)
		C07C
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
4 Janvier 1995		Klag, M
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>..... & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1500 (01.92) (POACU)